

**(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG**

**(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro**



**(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
8. Juli 2004 (08.07.2004)**

PCT

**(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/056841 A1**

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07H 7/027, 1/06

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2003/014192

(22) Internationales Anmeldedatum: 13. Dezember 2003 (13.12.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
102 60 085.6 19. Dezember 2002 (19.12.2002) DE
103 16 268.2 8. April 2003 (08.04.2003) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): BASF AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; 67056 Ludwigshafen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): DOMSCHKE, Thomas [DE/DE]; Franz-Stützel-Str.46, 67346 Speyer (DE). MERGER, Martin [DE/DE]; Schiesshausstr. 28, 67061 Ludwigshafen (DE). DECKERT, Petra [DE/DE]; Langäcker 4, 69168 Wiesloch (DE). SAUER, Friedrich [DE/DE]; Karlbacher Weg 24, 67271 Obersülzen (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: BASF AKTIENGESELLSCHAFT; 67056 LUDWIGSHAFEN (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: METHOD FOR EXTRACTING 2-KETONE-L-GULONIC ACID FROM A POLAR, PREFERABLY AQUEOUS SOLVENT

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUM EXTRAHIEREN VON 2-KETO-L-GULONSÄURE (KGS) AUS EINEM POLAREN, VORZUGSWEISE WÄSSRIGEN LÖSUNGSMITTEL

(57) Abstract: The invention relates to a method for extracting 2-ketone-L-gulonic acids from a polar, preferably aqueous solvent, preferably from a solvent which contains a mixture of ascorbic acid and 2-ketone-L-gulonic acid, by means of liquid-liquid extraction with the aid of an extraction agent which contains a tertiary amine and a polar organic diluent. Preferably, the inventive method also comprises steps for retro-extracting the 2-ketone-L-gulonic acid and for returning the extraction agent. The invention also relates to a method for producing ascorbic acid from 2-ketone-L-gulonic acid and for isolating the thus produced ascorbic acid.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zum Extrahieren von 2-Keto-L-gulonsäure (KGS) aus einem polaren, vorzugsweise wässrigen Lösungsmittel, vorzugsweise aus einem Lösungsmittel, das ein Gemisch von Ascorbinsäure und 2-Keto-L-gulonsäure, enthält, mittels Flüssig-Flüssig-Extraktion mit einem Extraktionsmittel, das ein tertiäres Amin und ein polares organisches Verdünnungsmittel enthält. Vorzugweise umfasst das erfindungsgemäße Verfahren auch Schritte zum Rückextrahieren der KGS und Rückführen des Extraktionsmittel. Die vorliegende Erfindung betrifft ebenfalls ein Verfahren zur Herstellung von Ascorbinsäure aus KGS und Isolierung der hergestellten Ascorbinsäure.

WO 2004/056841 A1

Verfahren zum Extrahieren von 2-Keto-L-gulonsäure (KGS) aus einem polaren, vorzugsweise wässrigen Lösungsmittel

Beschreibung

5

L-Ascorbinsäure (Vitamin C, Ascorbinsäure, L-xylo-Ascorbinsäure, L-threo-hex-2-enolsäure- γ -lakton) wird üblicherweise aus 2-Keto-L-gulonsäure (KGS), Monoaceton-2-keto-L-gulonsäure oder Diacetonketogulonsäure hergestellt. In neueren Verfahren wird KGS in einem ein- oder mehrstufigen fermentativen Prozess gewonnen, beispielsweise durch die zweistufige Fermentation von Sorbitol über Sorbose mit hierzu geeigneten, teils speziell modifizierten Mikroorganismen.

KGS bzw. die im „Reichstein-Verfahren“ anfallende Diaceton-2-keto-L-gulonsäure wird direkt oder über Zwischenstufen wie z.B. Ester, insbesondere Methyl- oder Butylester, lactonisiert. Als 15 Katalysator werden Säuren, meist Mineralsäuren, insbesondere konzentrierte Salzsäure (saure Lactonisierung) oder Basen wie z.B. Natronlauge, NaHCO₃, Na₂CO₃, Alkoholate usw. (alkalische Lactonisierung) eingesetzt. Ebenso ist die autokatalytische Umsetzung von KGS zu Ascorbinsäure beschrieben. Als Produkt der Lactonisierungsreaktion entsteht Rohascorbinsäure mit einem mehr oder weniger hohen Anteil an KGS, woraus dann die Ascorbinsäure aufgereinigt 20 werden muss.

In der Literatur sind verschiedene Trennverfahren beschrieben. Grundsätzlich ist eine wirtschaftliche Auftrennung eines Gemisches aus Ascorbinsäure und KGS recht schwierig. Ascorbinsäure und KGS unterscheiden sich in ihrer chemischen Struktur nur durch die während der Lactonisierung gebildete Lactonstruktur der Ascorbinsäure. Dementsprechend ähneln sie sich in ihren 25 chemischen Reaktionseigenschaften und haben ähnliche physikalische Eigenschaften. So zeigen beide Säuren unter den üblichen verfahrenstechnischen Herstellung- und Aufreinigungsbedingungen eine vergleichbare pH- und temperaturabhängige Neigung zu Zersetzung und Bildung gefärbter Nebenkomponenten. Die Löslichkeit der KGS und Ascorbinsäure wird durch die 30 vier hydrophilen Hydroxy-Gruppen und die Säure-Gruppe geprägt. Beide besitzen ein ähnliches Löslichkeitsprodukt in polaren Lösungsmitteln: sie sind gut in polaren Lösungsmitteln, insbesondere Wasser, aber nur wenig in unpolaren organischen Medien löslich.

Dies zeigt sich insbesondere bei den im Stand der Technik für die Ascorbinsäureherstellung 35 beschriebenen Verfahren für die Trennung der Ascorbinsäure vom Edukt KGS oder seinen Derivaten.

Gemäß JP 85019285 können Ascorbinsäure und KGS aus wässriger Lösung durch Kristallisation der KGS als Na-KGS voneinander abgetrennt werden. Aus Na-KGS muss dann in einem 40 Folgeschritt KGS freigesetzt werden.

2

Kristalline Ascorbinsäure liefert auch das Verfahren nach JP 31856. Die Druckschrift beschreibt die sauer katalysierte Lactonisierung von Diaceton-2-keto-L-gulonsäurehydrat in einem Gemisch aus Toluol, einem Alkohol und Aceton als Lösungsmittel.

5 In DE 641639 werden Halogenkohlenwasserstoffe als Fällungshilfsmittel zugeführt, um ausreichende Ausbeuten und Ascorbinsäure-Reinheiten zu erzielen. Hierdurch entstehen ungewollte Nebenprodukte, wie Alkyhalogenide, die aufwendig entsorgt werden müssen.

Bei alkalisch katalysierten Verfahren entsteht zunächst das Natriumsalz der Ascorbinsäure, das
10 in einem weiteren Verfahrensschritt in die freie ACS überführt werden muss und mit einem äquimolaren Anfall an NaCl oder Na₂SO₄ verbunden ist. Danach ist meist ein weiterer Kristallisations-
tionsschritt nötig.

Ein Verfahren, welches freie Ascorbinsäure ohne Salzanfall liefert, ist in US 5041563 beschrieben.
15 Hier wird die basisch katalysierte Lactonisierung eines KGS-Esters mit einem langkettigen Amin in einem dipolaren Lösungsmittel zu einem Ammoniumascorbat vorgeschlagen. Die Ascorbinsäurefreisetzung wird dann durch Extraktion des Amins mit einem unpolaren Lösungsmittel herbeigeführt. Dabei werden auch farbige Nebenprodukte mitextrahiert.

20 Katalysatorfreie Methoden zur Ascorbinsäuresynthese aus KGS-Estern sind seit ca. 1940 bekannt.

In DE 861 841 ist eine Direktlactonisierung mit Partialumsatz und Ascorbinsäure-Abtrennung durch selektive Kristallisation und Eduktrückführung beschrieben. Nicht umgesetztes Edukt wird
25 durch Kristallisation der Ascorbinsäure abgetrennt. Das Edukt darf nach der Kristallisation nur in geringer Konzentration in der Mutterlauge vorliegen, da sonst das Produkt verunreinigt wird. Daher muss bei hohen Umsätzen operiert werden.

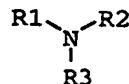
US 1,904,619 beschreibt ein Verfahren zur kontinuierlichen KGS (-Derivat)-Lactonisierung unter
30 Partialumsatz in wässriger Lösung. Das Produkt wird durch Kristallisation und Umkristallisation aus Methanol isoliert. Alle Mutterlaugen müssen vereinigt, aufkonzentriert und wieder in eine wässrige Lösung überführt werden.

WO 98/08584 beschreibt ein Verfahren zur Flüssig/Flüssig-Extraktion von Säuren aus wässrigen Lösungen mit überkritischem CO₂. Es wird aber nur zur Reinisolierung von KGS oder Ascorbinsäure aus einer Fermentationsbrühe angewandt. Eine selektive Trennung von KGS und ACS aus einer wässrigeren Lösung ist nicht beschrieben.
35

Gemäß FR 1050832 und FR 1099614 werden Verunreinigungen durch Flüssig/Flüssig-Extraktion aus wässriger Lösung extrahiert und so eine Abtrennung von Ascorbinsäure von Zuckern erreicht bzw. die Reinigung von Rohascorbinsäure ermöglicht.

- 5 Bisher wurden im Stand der Technik keine wirtschaftlichen Verfahren zur Trennung von Ascorbinsäure und KGS zur Verfügung gestellt, sodass in der Regel in den Herstellungsprozessen für Ascorbinsäure die Lactonisierung unter Vollumsatz der KGS oder des jeweiligen Edukts durchgeführt werden muss, um eine Verunreinigung der Ascorbinsäure mit KGS zu vermeiden.
- 10 Bei vielen Verfahren wird das Edukt oder Produkt derivatisiert. So werden insbesondere die Methyl- oder Butyl-Ester der KGS gebildet, die in Alkohol im Gegensatz zu Ascorbinsäure löslich sind. Die beschriebenen Trennverfahren sind sehr komplex und wenig effizient. Aufgrund des hohen Verbrauchs an Energie sowie der Verwendung von organischen, größtenteils toxischen Lösungsmittel sind sie zudem ökologisch bedenklich.
- 15 Die Herstellung von Ascorbinsäure zeichnet sich aber durch besondere Anforderungen an Reinheit und Ausbeute in allen Verfahrensstufen aus: zum einen, um dem Einsatz des Endprodukts bei der Anwendung zur menschlichen Ernährung zu ermöglichen und andererseits, um die Kosten bei der Herstellung möglichst zu verringern.
- 20 Die Aufgabe der vorliegend Erfindung ist es somit, ein vorteilhaftes Verfahren zur Verfügung zu stellen, um selektiv und wirtschaftlich 2-Keto-L-gulonsäure aus einem Ascorbinsäure- und 2-Keto-L-gulonsäure enthaltenden Gemisch trennen zu können.
- 25 Das der vorliegenden Erfindung zugrunde liegende Problem wird durch die hierin beschriebenen und in den Ansprüchen charakterisierten Ausführungsformen gelöst.
- 30 Die vorliegende Erfindung betrifft folglich ein Verfahren zum Extrahieren von 2-Keto-L-gulonsäure (KGS) aus einem polaren Lösungsmittel, dadurch gekennzeichnet, dass das Verfahren folgenden Schritt umfasst:

(a) Extrahieren der 2-Keto-L-gulonsäure aus dem polaren, vorzugsweise wässrigen Lösungsmittel mit einem Extraktionsmittel 1 enthaltend ein tertiäres Amin der Formel,



wobei R₁, R₂, und/oder R₃ jeweils ein gesättigter unverzweigter oder verzweigter Alkylrest ist mit unabhängig von einander oder gleichzeitig 6 bis 14 Kohlenstoffatomen;

und einem polaren organischen Verdünnungsmittel;

5 und wobei das Extraktionsmittel 1 die mit dem Lösungsmittel eine Mischungslücke aufweist.

In DE 38 31 071 wird KGS in Gegenwart von zwei bis sechs Moläquivalenten eines langketigen Amins bei einem CO₂-Partialdruck von 10 bis 60 bar extrahiert.

10

In EP 359 645 wird eine verdünnte Lösung von KGS mit einer volumengleichen Lösung eines Amins (Adogen 83) in Kerosin extrahiert und mit Salpetersäure rückextrahiert.

15

GB 1,426,018 beschreibt die Gewinnung von u.a. Zitronensäure, Milchsäure und Oxalsäure aus wässrigen Lösungen mittels Extraktion.

Darauf aufbauend offenbart EP 828 725 ein Verfahren zur Extraktion von Ascorbinsäure aus einer wässrigen Lösung unter Zugabe einer Säure mit einer mit Wasser nicht mischbaren Zusammensetzung, die (a) mindestens ein sekundäres oder tertiäres Alkyamin, bei dem die Gesamtzahl der Kohlenstoffatome mindestens 20 beträgt, als primäres Extraktionsmittel und (b) eine polare Extraktionsverstärkerverbindung („Enhancer“) enthält. Dabei beträgt das Verhältnis von Amin zu Enhancer mindestens 1:2.

Überraschenderweise kann nun durch die Zurverfügungstellung des erfindungsgemäßen Verfahrens aus einem polaren Lösungsmittel KGS selektiv extrahiert werden. Vorteilhafterweise kann insbesondere aus einem polaren Lösungsmittel, das sowohl KGS als auch Ascorbinsäure gelöst enthält, KGS durch das hierin beschriebene erfindungsgemäße Verfahren selektiv und wirtschaftlich von Ascorbinsäure getrennt werden. Bisher wurde nicht gezeigt, dass sich die beiden ähnlichen organischen Säuren Ascorbinsäure und KGS durch eine Flüssig-Flüssig-Extraktion selektiv voneinander trennen lassen.

Folglich wird in einer besonders bevorzugten Ausführungsform vorteilhaft KGS aus einem polaren Lösungsmittel extrahiert, das Ascorbinsäure und KGS enthält.

35 Eine wirtschaftliche Trennung durch Extraktion ist dann möglich, wenn zwischen dem Extraktionsmittel und dem Lösungsmittel eine Mischungslücke besteht und der Unterschied der Verteilungskoeffizienten für die zu trennenden Substanzen, hier von Ascorbinsäure und KGS, in einem Extraktionsmittel ausreichend groß ist. Aufgrund der strukturellen Ähnlichkeit von Ascorbinsäure

und KGS war nicht zu erwarten, dass ein Extraktionsmittel gefunden werden könnte, für das ein ausreichend unterschiedlicher aber auch ausreichend hoher Verteilungskoeffizient zu einem polaren Lösungsmittel, insbesondere Wasser, existiert. Dies zeigt sich auch darin, dass, obwohl die Vorteile einer partiellen autokatalytischen Lactonisierung und eines Verzichts auf Katalysatoren 5 zwar seit 1940 bekannt sind, dieser Verfahrensschritt bei der Herstellung von Ascorbinsäure aufgrund des Fehlens geeigneter Trennverfahren für Edukt und Produkt großtechnisch nicht zum Einsatz kommt.

Im folgenden wird unter dem Begriff "Extraktion" oder „Extrahieren“ erfindungsgemäß verstanden, dass aus einer festen oder flüssigen Probe mit unpolaren bis polaren Lösungsmitteln oder Lösungsmittelgemischen die darin enthaltenen Substanzen, insbesondere Ascorbinsäure oder KGS, in das jeweilige Extraktionsmittel oder Extraktionsmittelgemisch überführt werden. Unter Extraktionsmittel wird im folgenden auch ein Gemisch aus verschiedenen Lösungsmittel verstanden, solange das Gemisch die hierin für das Extraktionsmittel beschriebenen Eigenschaften 15 aufweist, insbesondere als Extraktionsmittel für Ascorbinsäure oder KGS dienen kann.

Erfindungsgemäß ist die Extraktion eine „Flüssig-flüssig-Extraktion“. Unter einer „Flüssig-Flüssig-Extraktion“ wird erfindungsgemäß eine Extraktion eines in einem flüssigen Lösungsmittel gelösten Stoffes mittels eines zweiten flüssigen Lösungsmittel verstanden. Die Extraktionsbedingungen, z.B. das Extraktionsmittel oder die Temperatur, können so gewählt sein, dass 20 eine spezifische Substanz im wesentlichen oder bevorzugt extrahiert oder nicht extrahiert wird.

Polare Lösungsmittel sind erfindungsgemäß wässrige Lösungen, inklusive Wasser, oder polare aprotische oder protische organische Lösungsmittel, bspw. Alkylalkohole mit einem Alkylrest mit 25 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, z.B. Methanol, Ethanol, 1-Propanol, 2-Propanol oder Butanol oder z.B. Aceton, Acetonitril oder Dimethylsulfoxid oder es sind Gemische davon.

Unter dem Begriff „wässrige Lösung“ wird Wasser oder eine wässrige Lösung verstanden, auch z.B. deionisiertes, demineralisiertes, destilliertes oder bidestilliertes Wasser. Es können eine 30 oder mehr Substanzen in der wässrigen Lösung gelöst oder damit vermischt sein. So können Substanzen enthalten sein, die die Extraktion, Stabilität oder Löslichkeit der Wertstoffe verbessern oder zu bevorzugten Eigenschaften, z.B. pH-Wert, Leitfähigkeit, Salzkonzentration usw., führen, wie z.B. Salz- oder Pufferlösungen.

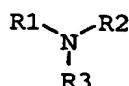
35 Das Lösungsmittel enthält vorzugsweise einen KGS-Anteil wie weiter unten beschrieben. In einer bevorzugten Ausführungsform, in der das Lösungsmittel auch Ascorbinsäure enthält ist der KGS-Anteil und der Acorbinsäure-Anteil wie weiter unten beschrieben.

Unter „Extraktionsmittel 1“ wird erfindungsgemäß ein Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch verstanden, das nicht mit dem Lösungsmittel mischbar ist und eine Mischungslücke mit dem Lösungsmittel besitzt. So wird durch die Extraktion eine Phase 1, die mit KGS beladenes Extraktionsmittel enthält und eine Phase 2, die das Lösungsmittel und ggf. Ascorbinsäure enthält, erhalten.

5 halten.

Bevorzugt enthält das Extraktionsmittel 1 im wesentlichen das erfindungsgemäße tertiäre Amin der Formel

10



wobei R1, R2, und/oder R3 jeweils ein gesättigter unverzweigter oder verzweigter Alkylrest ist mit unabhängig von einander oder gleichzeitig 6 bis 14 Kohlenstoffatomen, insbesondere kann R1, R2, und/oder R3 gleich $-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}_3$ sein mit jeweils n gleich 6 bis 14 oder aus einem Ge-

15 misch aus den erfindungsgemäßen Aminen und dem organischen polaren Verdünnungsmittel bestehen. Vorzugsweise besteht das Extraktionsmittel nur aus den genannten Aminen oder einem Gemisch davon und dem organischen polaren Verdünnungsmittel.

Besonders bevorzugt ist ein Alkylrest mit 8 bis 12 Kohlenstoffatomen, insbesondere ist somit n 20 vorzugsweise gleich 8 bis 12. In einer besonders bevorzugten Ausführungsform ist R1 gleich R2 gleich R3. Folglich betrifft das erfindungsgemäße Verfahren in einer ganz besonders bevorzugten Ausführungsform die Extraktion mit einem Extraktionsmittel, das Tri-n-octylamin und/oder Tri-n-decylamin enthält.

25 Unter dem Begriff „Verdünnungsmittel“ werden erfindungsgemäß auch die in der EP 828 725 offenbarten, polaren, insbesondere protischen Enhancer verstanden, insbesondere Alkanole, Ketone, Aldehyde, Ester und Ether. Das in dem Extraktionsmittel enthaltene polare organische Verdünnungsmittel besteht vorzugsweise aus einem gesättigten verzweigten oder unverzweigten Alkylalkohol mit 4 bis 14 Kohlenstoffatomen. Vorzugsweise ist das Verdünnungsmittel ein gesättigter verzweigter oder unverzweigter Alkylalkohol mit 8 bis 12 Kohlenstoffatomen, ganz bevorzugt ist es i- oder n-Decanol, oder ein Gemisch davon.

30 Vorzugsweise besteht das Extraktionsmittel 1 somit aus Tri-n-octylamin und Tri-n-decylamin, insbesondere in dem Verhältnis von 1:0 bis 0:1, vorzugsweise in den Verhältnissen 30:60 bis 35 60:30 und dem Verdünnungsmittel, insbesondere Decanol. Kommerziell sind solche Amin-Gemische unter dem Handelsnamen Hostarex erhältlich.

Das bevorzugte Verhältnis von Amin zu Verdünnungsmittel hängt von den jeweiligen Komponenten ab. Vorzugsweise ist das Verhältnis 20:80 bis 80:20. Bevorzugt ist die Verwendung eines Gemisches, das Tri-n-octylamin/Tri-n-decylamin enthält zusammen mit einem C₈ bis C₁₂-Alkylalkohol, vorzugsweise n- oder i-Decanol, vorzugsweise in einem Verhältnis

5 von Tri-n-octylamin/Tri-n-decylamin zu n- oder Isodecanol von 20:80 bis 80:20. Ein besonders bevorzugtes Verhältnis von Tri-n-octylamin/Tri-n-decylamin zu Isodecanol ist 40:60.

Am meisten bevorzugt ist die Extraktion mit den folgenden Komponenten und Anteilen: Amin: Tri-n-octylamin/Tri-n-decylamin 50:50 und Amin zu Isodecanol: 40:60.

10 Erfindungsgemäß ist eine wirtschaftliche Trennung von KGS aus einem Gemisch aus Ascorbinsäure und KGS erreichbar, wenn das Verhältnis der Verteilungskoeffizienten bei Normalbedingungen für KGS zu Ascorbinsäure mindestens 1,5:1, vorzugsweise 4:1, mehr bevorzugt 7:1 oder mehr ist, wobei der Verteilungskoeffizient natürlich von der Temperatur abhängig ist. Der

15 Verteilungskoeffizient kann mit dem Fachmann geläufigen Methoden bestimmt werden, z.B. nach einer einstufigen Extraktion mit anschließender HPLC-Analyse und iodometrischer Titration.

20 Die erfindungsgemäße Extraktion kann wie in den hierin zitierten Dokumenten oder wie in den Beispielen beschrieben durchgeführt werden, z.B. mittels einer Gegenstromextraktionskolonne oder einer mehrstufigen Mischer-Dekanter-Kaskade (*Mixer-Settler*).

25 Vorzugsweise wird in dem erfindungsgemäßen Verfahren das Extraktionsmittel 1 und das Gemisch aus Ascorbinsäure und KGS im Lösungsmittel in einem Verhältnis von 0,5:1 bis 3:1 eingesetzt, bevorzugt ist ein Verhältnis von 2:1 bis 1:1, besonders bevorzugt ist ein Verhältnis von 1:1.

In einer Ausführungsform wird in dem erfindungsgemäßen Verfahren als Lösungsmittel eine wässrige Lösung oder ein verzweigter oder unverzweigter C₁ bis C₄-Alkylalkohol verwendet.

30 Vorzugsweise wird Wasser oder eine wässrige Lösung verwendet. Der Begriff „wässrige Lösungen“ umfasst nach der hierin verwendeten Definition sowohl Wasser als auch Puffer, Fermentationslösungen, Salzlösungen und andere Lösungen, die Substanzen enthalten, um z.B. den pH, die Sterilität der Lösung oder die Stabilität der Substanzen zu beeinflussen. Das Lösungsmittel kann auch eine Fermentationsbrühe oder der Überstand einer dekantierten, filtrierten oder anders aufgereinigten Fermentationsbrühe sein.

Vor der Extraktion der KGS nach Schritt (a) kann in einer Ausführungsform der Produktaustrag der vorhergehenden Lactonisierungsreaktion aufkonzentriert werden, wie z.B. unten beschrie-

ben wird. So folgt nach der Aufkonzentration vorteilhaft eine Abkühlung der Lösung und dann die Extraktion der KGS. Vorteilhaft erfolgt die Aufkonzentration über eine Eindampfung bei erhöhter Temperatur und reduziertem Druck, z.B. wie hierin beschrieben.

- 5 In einer ganz besonders bevorzugten Ausführungsform wird in dem erfindungsgemäßen Verfahren als Lösungsmittel Wasser oder eine wässrige Lösung, z.B. eine Fermentationsbrühe, z.b. mit den unten beschriebenen KGS- und Ascorbinsäureanteilen, und als Extraktionsmittel 1 Tri-n-octylamin/Tri-n-decylamin/iDecanol im Verhältnis 20:20:60 verwendet.
- 10 Vorzugsweise findet in dem erfindungsgemäßen Verfahren die Extraktion des Schrittes (a) bei einer Temperatur zwischen 10 °C und 60 °C statt. Besonders bevorzugt ist eine Temperatur zwischen 15 °C und 30 °C. Der Fachmann wird bei der Wahl der bevorzugten Temperatur die Extraktionseffizienz gegen den Kühlenergieeinsatz zum Erreichen der jeweiligen Extraktions-temperaturen sowie die Löslichkeit der Edukte bei den jeweiligen Extraktionstemperaturen abwägen. Aus ökonomischen und ökologischen Gründen kann eine Temperatur bevorzugt sein, die ohne zusätzliche Energiezufuhr zum Kühlern oder Erwärmen erreicht werden kann (Umgebungstemperatur).. Am meisten bevorzugt ist die Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrensschritt bei 30 °C bis 60 °C, vorzugsweise bei 40 °C.
- 15
- 20 In einer weiteren Ausführungsform umfasst das erfindungsgemäße Verfahren den folgenden weiteren Schritt:
 - (b) vollständiges oder partielles Rückextrahieren der Ascorbinsäure oder der KGS aus dem beladenen Extraktionsmittel 1 mit einem polaren Extraktionsmittel 2, wobei ein mit KGS beladenes Extraktionsmittel 2 erhalten wird.
- 25

Unter „vollständiges oder partielles Rückextrahieren“ wird erfindungsgemäß verstanden, dass KGS im wesentlichen, vorzugsweise mindestens zu 30 Gew.-% bis 100 Gew.-% in das Extraktionsmittel 2 rückextrahiert werden. Bevorzugt sind 50 Gew.-%, mehr bevorzugt sind 75 Gew.-% oder mehr.

Um eine effiziente Rückextraktion zu ermöglichen ist die Konzentration der KGS vor der Rückextraktion im Extraktionsmittel 2 geringer als in dem Extraktionsmittel 1, d.h. vorzugsweise beträgt der Anteil 10 Gew.-%, mehr bevorzugt 5 Gew.-% oder 1 Gew.-% oder geringer, am meisten bevorzugt sind 0,1 oder weniger Gew.-%.

Das Extraktionsmittel 2 ist ein polares Lösungsmittel wie oben beschrieben, vorzugsweise ist es Wasser oder eine wässrige Lösung oder ein verzweigter oder unverzweigter C₁ bis C₄-Alkylalkohol.

In einer bevorzugten Ausführungsform besteht das Extraktionsmittel 2 und das Lösungsmittel im wesentlichen aus den gleichen Lösungsmittelkomponenten.

5 „Im wesentlichen aus den gleichen Lösungsmittelkomponenten bestehend“ bedeutet hierin, dass sich die beiden Mittel im wesentlichen in ihrer Lösungsmittelbestandteile nicht unterscheiden, z.B. sind 30% oder weniger, mehr bevorzugt sind 10%, noch mehr bevorzugt sind 5% Unterschied oder eine identische Zusammensetzung. So kann z.B. ein Mittel im wesentlichen aus einer wässrigen Lösung bestehen mit einem geringen Anteil an einem Alkylalkohol, während das
10 andere Mittel nur aus einer wässrigen Lösung besteht. In einer bevorzugten Ausführungsform sind die beiden Mittel bezüglich ihrer Lösungsmittelkomponenten und –anteile identisch.

Bevorzugt ist das Extraktionsmittel 2 ebenfalls polar. Besonders bevorzugt handelt es sich bei Lösungsmittel und Extraktionsmittel 2 um Wasser oder wässrige Lösungen.

15 In einer Ausführungsform bestehen Lösungsmittel und Extraktionsmittel 2 aus Lösungen, in denen im wesentlichen die gleichen Substanzen bis auf den Anteil an Ascorbinsäure und KGS enthalten sind.

20 „Im wesentlichen die gleichen Substanzen bis auf den Anteil an Ascorbinsäure und KGS enthalten“ heißt, dass beide Mittel sich in dem Anteil der gelösten und ungelösten Bestandteile außer Ascorbinsäure und KGS im wesentlichen identisch sind und nur gering unterscheiden, bevorzugt sind 30%, noch mehr bevorzugt sind 5% oder weniger der Bestandteile außer KGS oder Ascorbinsäure unterschiedlich.

25 In einer bevorzugten Ausführungsform ist in dem erfindungsgemäßen Verfahren die Extraktions-temperatur T_1 für die Extraktion der KGS aus dem Lösungsmittel, das ein Gemisch aus Ascorbinsäure und KGS enthält, 5 °C bis 100 °C niedriger als die Rückextraktionstemperatur T_2 für die Rückextraktion der KGS aus dem Extraktionsmittel 1 mit dem Extraktionsmittel 2. Bevorzugt ist eine Differenz von 15 °C bis 70 °C, mehr bevorzugt von 20 °C bis 40 °C.
30

Wie in der GB 1,426,018 gezeigt kann bei Rückextraktionen mit höheren Temperaturen als bei der ersten Extraktion mit dem gleichen Lösungsmittel, wie z.B. bei einer Extraktion bei Raum-temperatur und einer Rückextraktion bei 100 °C, in dem Rückextrakt eine höhere Konzentration erreicht werden.

35 Folglich ist in einer Ausführungsform der vorliegenden Erfindung die Temperatur der Extraktion 10 °C bis 30 °C und die Rückextraktionstemperatur 20 °C bis 80 °C. Bevorzugt ist die Kombina-

tion von Umgebungstemperatur oder Raumtemperatur, worunter hier eine Temperatur von 15 °C bis 30 °C verstanden wird, für die Extraktion, mit einer Temperatur von 40 °C bis 60 °C für die Rückextraktion.

5 In einer Ausführungsform umfasst das erfindungsgemäße Verfahren auch den folgenden Schritt:

(c) Rückführen des Extraktionsmittels 1, aus dem die KGS gemäß Schritt(b) rückextrahiert wurde, in die Extraktion nach Schritt (a).

10 Vorzugsweise wird das Extraktionsmittel vor der Rückführung und Wiederverwendung als Extraktionsmittel in Schritt (a) partiell oder vollständig ausgeschleust, aufgearbeitet und dann erst zurückgeführt. Durch die Ausschleusung werden Verunreinigungen entfernt. Die Reinigung des Extraktionsmittels kann z.B. durch Destillation, Micro- oder Nanofiltration oder Adsorption (z.B. an Aktivkohle) erfolgen.

15

Der Anteil an ausgeschleistem Material hängt im wesentlichen von der Reinheit des Lösungsmittels 1 und dem Anteil an rückextrahiertem Wertprodukt, d.h. an KGS in dem Extraktionsmittel 1 nach erfolgter Rückextraktion ab. Enthält das Extraktionsmittel nach der Rückextraktion mit 20 Extraktionsmittel 2 nur geringe Anteile an Wertprodukt und einen hohen Anteil an Verunreinigungen, so kann ein großer Anteil an verunreinigtem Extraktionsmittel 1 ausgeschleust werden. Wird in der Rückextraktion nur partiell rückextrahiert, dann befindet sich in dem Extraktionsmittel 1 noch ein hoher Anteil an Wertprodukt und der Fachmann wird routinemäßig den Verlust durch eine Ausschleusung gegen den Grad der Verunreinigung abwägen.

25 Vorzugsweise umfasst das erfindungsgemäße Verfahren zur Extraktion der KGS den folgenden weiteren Schritt:

30 (d) Rückführen des mit KGS beladenen Extraktionsmittels 2 aus der Rückextraktion gemäß Schritt (b) in ein Verfahren zur Herstellung von Ascorbinsäure aus KGS.

Vorteilhafterweise wird das mit KGS beladene Lösungsmittel in einen Lactonisierungsschritt zurückgeführt und dort zu Ascorbinsäure umgesetzt. Der Produktaustrag der Lactonisierung kann dann zur Gewinnung der Ascorbinsäure den hierin beschriebenen Schritten des erfindungsgemäßen Verfahren oder den Schritten eines anderen der dem Fachmann bekannten Verfahren unterworfen werden.

In einer Ausführungsform umfasst das erfindungsgemäße Verfahren folgenden weiteren Schritt:

(e) Aufkonzentrieren des mit der KGS beladenen Extraktionsmittel 2 vor dem Rückführen nach Schritt (d);
und optional den Schritt
(f) Rückführen der Brüden aus einer Eindampfung nach (e) als
5 Extraktionsmittel 2 in Schritt (b).

Unter „Aufkonzentrieren“ wird hierin verstanden, dass die Probe in ihrem Volumen eingeengt wird und die Konzentration der KGS bzw. Ascorbinsäure nach der Aufkonzentrierung höher als in der Ausgangslösung ist, ohne jedoch auszufallen. So können 10 Vol-% oder mehr des Lösungsmittels abgetrennt werden. Bevorzugt wird bis an die Löslichkeitsgrenze der Ascorbinsäure aus dem beladenen Extraktionsmittel 2 abgezogen oder abgedampft. In einer bevorzugten Ausführungsform wird genau soviel Lösungsmittel abgedampft, dass sich in der kontinuierlichen Anlage mit Rückführungen stationäre Zustände einstellen können. Folglich wird hierin unter „Eindampfen“ ein „Aufkonzentrieren“ verstanden.

15 Eine Aufkonzentrierung kann beispielsweise durch Erwärmen, insbesondere unter reduziertem Druck, beispielsweise Umlaufverdampfer, Dünnschichtverdampfer etc. erfolgen. Durch Dialyse lassen sich ebenfalls Proben einengen. Die Einengung sollte schonend geschehen, vorzugsweise bei -20 °C bis 100 °C in Abhängigkeit von Reaktionsdauer, Druck und Lösungsmittel. Bevorzugt wird das Aufkonzentrieren bei 30 °C bis 90 °C, besonders bevorzugt bei 30 °C bis 50 °C.
20 Vorteilhaft ist es, die Einengung unter reduziertem Druck durchzuführen. Je nach Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch kann das Aufkonzentrieren bei Normaldruck (1013 mbar) bis 10 mbar durchgeführt werden. Bei wässrigen Lösungen wird vorzugsweise bei 500 mbar bis 10 mbar aufkonzentriert. Nach dem Eindampfen kann die Lösung abgekühlt werden, z.B. auf Um-
25 gebungstemperatur oder Temperatur des folgenden Verfahrensschritts, z.B. mittels Wärmeaus-tauscher.

In dem erfindungsgemäßen Verfahren erfolgt die Aufkonzentrierung vorteilhaft über ein Abdampfen des Lösungsmittels bei 30 °C bis 50 °C und einem Druck von 50 bis 80 mbar. Ggf. 30 kann nach dem Aufkonzentrieren die Lösung abgekühlt werden und dann erst dem Lactonisie-rungsreaktor zugeführt werden.

Die Brüden der Aufkonzentrierung bestehen im wesentlichen aus dem Extraktionsmittel 2 und können daher vorteilhaft erneut als Extraktionsmittel 2 in Schritt (b) verwendet werden.

35 Wird in dem erfindungsgemäßen Verfahren zur Trennung von Ascorbinsäure und KGS in einem Gemisch KGS durch Extraktion in das Extraktionsmittel überführt, bleibt der wesentliche Anteil an Ascorbinsäure in dem Lösungsmittel zurück. Zur Gewinnung der Ascorbinsäure kann in einer

bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung das Verfahren den folgenden weiteren Schritt enthalten:

5 (i) Isolieren der Ascorbinsäuren aus dem mit der Ascorbinsäure beladenen Lösungsmittel, wobei eine Mutterlauge zurückbleibt, vorzugsweise durch Kristallisieren.

Dem Fachmann sind verschiedene Verfahrensschritte zur Gewinnung der Ascorbinsäure aus polaren Lösungsmittel bekannt. So sind z.B. Verdampfungs-, Kühlungs- oder Verdrängungskristallisationen oder verschiedene Trocknungsverfahren, z.B. Sprühtrocknung für Carbonsäuren,

10 10 insbesondere auch für Ascorbinsäure, beschrieben. Zur Isolierung der Ascorbinsäure können ebenso unlösliche Salze oder Derivate gebildet werden, die dann in dem Lösungsmittel ausfallen. Bevorzugt wird die Ascorbinsäure durch eine Verdampfungs-, Kühlungs- oder Verdrängungskristallisation isoliert.

15 15 Es kann daher vorteilhaft sein, zunächst das mit der Ascorbinsäure beladene Lösungsmittel aufzukonzentrieren. Folglich kann das erfindungsgemäße Verfahren in einer Ausführungsform mindestens einen der folgenden weiteren Schritte vor Schritt (i) enthalten:

20 (g) Waschen des mit KGS beladenen Extraktionsmittels 1 mit dem Lösungsmittel oder mit der Mutterlauge aus der Kristallisation der Ascorbinsäure aus dem Lösungsmittel und Vereinigung der Ascorbinsäure-haltigen Waschlösung mit dem mit Ascorbinsäure beladenen Lösungsmittel gemäß Schritt (a); und
(h) Aufkonzentrieren des mit Ascorbinsäure beladenen Lösungsmittels 1 nach der Extraktion der KGS gemäß Schritt (a).

25 Das Waschen kann in dem oberen Teil der Extraktionskolonne in dem die Extraktion durchgeführt werden kann, erfolgen.

30 Das Aufkonzentrieren erfolgt wie oben beschrieben wurde. Besonders vorteilhaft erfolgt die Aufkonzentrierung über ein Abdampfen des Lösungsmittels bei 30 °C bis 50 °C und bei reduziertem Druck, vorteilhafter ist eine Temperatur von 40 °C und ein Druck von 50 bis 100 mbar.

35 Da die in Schritt (j) bei der Kristallisation der Ascorbinsäure zurückbleibende Mutterlauge noch Ascorbinsäure enthalten kann, enthält in einer bevorzugten Ausführungsform das erfindungsgemäße Verfahren auch einen der folgenden weiteren Schritte:

(i) Rückführen des Lösungsmittelaustrags aus Schritt (h) in die Rückextraktion nach Schritt (b) als Extraktionsmittel 2.
(k) Rückführen der Mutterlauge in die Aufkonzentrierung nach Schritt (h).

Bei dem Lösungsmittelaustrag aus der Eindampfung der Ascorbinsäure wird Lösungsmittel gewonnen, das dann als Extraktionsmittel 2 zur Rückextraktion der KGS aus dem Extraktionsmittel nach Schritt (b) verwendete werden kann. Somit wird der Lösungsmittelgebrauch im Verfahren

5 reduziert.

Mit dem hierin beschriebenen Verfahren könnte KGS aus einem Gemisch auch aus Ascorbinsäure, KGS, Monoaceton-2-keto-L-gulonsäure und/oder Diacetonketogulonsäure abgetrennt werden.

10

Die vorliegende Erfindung betrifft in einer Ausführungsform auch ein Verfahren zur Herstellung von Ascorbinsäure aus 2-Keto-L-gulonsäure, das die folgenden Schritte enthält:

- i. Lactonisieren, vorzugsweise partielle Lactonisierung von 2-Keto-L-gulonsäure;
- ii. Extrahieren der KGS aus dem Ascorbinsäure/KGS-Gemisch gemäß dem hierin beschriebenen Verfahren; und
- iii. Isolieren der Ascorbinsäure aus dem mit der Ascorbinsäure beladenen Lösungsmittel.

Das Gemisch aus KGS und Ascorbinsäure kann nach dem Fachmann bekannten Verfahren

20 hergestellt werden, z.B. nach einem hierin beschriebenen Verfahren zur Lactonisierung von KGS. Bevorzugt wird das Gemisch durch eine direkte partielle Lactonisierung, insbesondere durch eine autokatalytische Lactonisierung von KGS zu Ascorbinsäure hergestellt.

Unter „partielle Lactonisierung“ wird erfindungsgemäß eine nicht vollständige Umsetzung des

25 Eduktes zu Ascorbinsäure verstanden. Vorzugsweise werden in dem erfindungsgemäßen Verfahren 10 Gew.-% bis 95 Gew.-% mehr bevorzugt 20 Gew.-% bis 50 Gew.-% des Eduktes zu Ascorbinsäure umgesetzt. Besonders bevorzugt ist eine Ausführungsform mit einem KGS-Partialumsatz von 20 Gew.-% bis 40 Gew.-%.

30 Die Lactonisierungsreaktion (i) kann nach Verfahren, wie im Stand der Technik seit 1933 beschrieben, durchgeführt werden, solange eine Mischung aus dem Edukt, vorzugsweise KGS, und Ascorbinsäure in einem polaren Lösungsmittel, vorzugsweise in einer wässrigen Lösung, insbesondere Wasser, erhalten wird. Aufgrund der fehlenden Trennverfahren beschreibt die Literatur in der Regel Vollumsetzungen von KGS zu Ascorbinsäure oder verbindet bei nur partieller Umsetzung die Trennung mit der Derivatisierung der KGS zu einem Ester und folgender Kristallisation der Ascorbinsäure wie oben beschrieben.

Verfahren zu Lactonisierung sind in dem oben erwähnten Stand der Technik und den darin zitierten Dokumenten beschrieben, die hiermit ausdrücklich in den Offenbarungsgehalt dieser Beschreibung mit aufgenommen sind.

5 Durch das hierin beschriebenen Verfahren ist es nun erstmals möglich in einer Lactonisierungsreaktion KGS z.B. schonend durch kurze Lactonisierungszeiten oder autokatalytisch nur partiell zu Ascorbinsäure umzusetzen und dann selektiv Ascorbinsäure und KGS zu trennen.

Das hierin beschriebene Verfahren könnte auch zur Trennung von Ascorbinsäure von anderen
10 Ausgangsprodukten dienen. Ascorbinsäure wird üblicherweise aus 2-Keto-L-gulonsäure, Monoaceton-2-keto-L-gulonsäure oder Diacetoketogulonsäure hergestellt. Andere Edukte, wie z.B. L-Gulon- γ -lacton und das Natriumsalz des α -Alkyl-KGS-pyranosids wurden auch beschrieben.

15 Direktlactonisierungen werden meist sauer katalysiert, bevorzugt mit Salzsäure als Gas oder mit wässriger Salzsäure und sind im Stand der Technik lange bekannt.

Bei alkalisch katalysierten Verfahren ist die Reaktionsgeschwindigkeit der Lactonisierung höher, was zu höheren Raum-Zeit-Ausbeuten in den Apparaten führt. Als basische Katalysatoren werden neben NaOH in verschiedenen Alkohol- oder Alkohol-Wasser-Mischungen, Alkalosalze
20 schwacher Säuren (z.B. NaHCO₃ oder Natriumacetat), Na₂CO₃ oder Natriummethylat in Alkoholen eingesetzt. Bei diesen Verfahren entsteht zunächst das Natriumsalz der Ascorbinsäure, das in einem weiteren Verfahrensschritt in die freie Ascorbinsäure überführt werden muss. Ein Verfahren zur Herstellung von freier Ascorbinsäure ist in US 5,041,563 beschrieben.

25 Bei den genannten sauren Verfahren muss der Katalysator abgetrennt werden. Die Säure kann das Produkt zersetzen. Unter alkalischer Katalyse wird zunächst ein Ascorbinsäuresalz hergestellt, das in die freie Ascorbinsäure überführt werden muss.

Seit ca. 1940 ist auch die katalysatorfreie Lactonisierung von KGS und KGS-Estern zu Ascorbinsäure durch einfaches Erhitzen in Wasser, Alkoholen oder Gemischen von Wasser mit einem hydrophilen Lösungsmittel bei Temperaturen oberhalb 130°C und Verweilzeiten von 30 Minuten bis 90 Stunden beschrieben. Ein Zusatz von Zitronensäure und Phosphat als Puffer zum Einstellen eines konstanten pH-Wertes soll die Ausbeuten steigern können.

35 Vorteilhafterweise kann durch das erfindungsgemäße Verfahren nun eine direkte saure oder alkalisch katalysierte oder eine autokatalysierte Partiallactonisierung durchgeführt werden, z.B. über einen sauren Ionenaustauscher (z.B. Bayer Lewatit) oder, bevorzugt, mittels einer Festbettkatalyse. Vorzugsweise wird die Lactonisierung bei geringen Temperaturen durchgeführt, die

zu einer geringen Derivatisierung oder Zersetzung der entstandenen Ascorbinsäure führen, besonders bevorzugt unter 60 °C, z.B. mittels Bio- oder Enzymkatalyse oder in einer sauren Katalyse.

5 In einer besonders bevorzugten Ausführungsform erfolgt in dem erfindungsgemäßen Verfahren der Schritt (i) zur Lactonisierung der 2-Keto-L-gulonsäure somit autokatalytisch und partiell. Die Lactonisierungen in den meisten Verfahren werden unter vollständigem Umsatz des jeweiligen Eduktes durchgeführt. Vorteilhaft bei der autokatalytischen Umsetzung ist, dass weder Katalysatoren noch sonstige Hilfsstoffe benötigt werden und aus dem Reaktionsaustrag abgetrennt

10 werden müssen. Ein wirtschaftlicher Einsatz der autokatalytischen Lactonisierung scheiterte bisher daran, dass eine vollständige Umsetzung nicht effizient und mit geringen Ausbeuten erfolgt. Ein geeignetes Trennverfahren zur Gewinnung der Ascorbinsäure aus einem Gemisch aus KGS und Ascorbinsäure, wie es durch eine partielle Umsetzung erhalten wird, war nicht beschrieben und wird erst in der vorliegenden Erfindung zur Verfügung gestellt.

15

Es ist bekannt, dass KGS in wässrigen Lösungen durch Einwirkung einer erhöhten Temperatur ($T > 25^\circ\text{C}$, $T < 200^\circ\text{C}$) lactonisiert werden kann. Bevorzugt sind Temperaturen von 40 bis 180 °C. Vorteilhaft kann so eine sehr kurze Umsetzungszeit im Reaktor erreicht werden. Erhitzt man eine Lösung von KGS in Wasser auf 80-150°C und hält die Verweilzeit im Reaktor zwischen 1

20 und 30min, können bei KGS-Umsätzen um 25 – 30 % Ascorbinsäureselektivitäten um 90 % in Lösung erhalten werden. Partialumsatz mit Eduktrückführung wurde bisher nur im Falle der KGS-Ester beschrieben. Vorzugsweise überschreitet die Anfangskonzentration der KGS in Wasser 30% nicht.

25 Folglich betrifft die vorliegende Erfindung auch ein Verfahren zur Herstellung und Gewinnung von Ascorbinsäure, wobei der Schritt (i) zur Lactonisierung der 2-Keto-L-gulonsäure autokatalytisch unter Partialumsatz unter folgenden Bedingungen durchgeführt wird:

(aa) bei einer Temperatur von 60 °C bis 180 °C, vorzugsweise zwischen 100 °C und 160 °C;

30 (bb) bei einem Anfangsmassenanteil der 2-Keto-L-gulonsäure von 5 Gew.-% bis 50 Gew.-%, vorzugsweise zwischen 10 % und 15 %;

(cc) bei einer Umsetzung der KGS zu 10 bis 40 Gew.-%, vorzugsweise zu 20 bis 30 Gew.-%; und/oder

35 (dd) einer Verweilzeit im Laktonisierungs-Reaktor von 1 bis 30 min, vorzugsweise 10 min oder weniger.

Besonders bevorzugt sind ein Anfangsmassenanteil der KGS von 10 bis 15 Gew.-%, eine Reaktortemperatur von 110 °C bis 150 °C bei einer Verweilzeit von 3 bis 5 min und eine Umsetzung an KGS von 20 bis 25 Gew.-%.

Als Reaktoren für die Lactonisierung eignen sich z.B. Rohrbündel, Plattenwärmetauscher, Wenvorlrohrreaktor oder Treibstrahlreaktoren.

- 5 Der Reaktionsaustausch aus der Lactonisierungsreaktion wird zur Erreichung eines stationären Betriebszustands gemäß den oben beschriebenen Aufkonzentrierungsschritten eingeeignet. Aus dem vorzugsweise auf Umgebungstemperatur oder 20 °C bis 25 °C abgekühlten Reaktionsaustausch kann dann gemäß Schritt (a) die Ascorbinsäure oder die KGS abgetrennt werden.
- 10 Vorzugweise besitzt der Reaktionsaustausch nach der Aufkonzentrierung einen KGS-Anteil von 5 bis 30 Gew.-%, besonders bevorzugt sind 8 bis 25 Gew.-%, und einen Ascorbinsäureanteil von 3 bis 20 Gew.-%, besonders bevorzugt sind 5 bis 10 Gew.-%. Folglich besitzt das KGS-enthaltene Lösungsmittel des Schrittes (a) auch einen KGS-Anteil von 5 bis 30 Gew.-%, besonders bevorzugt sind 8 bis 25 Gew.-%. In einer besonders bevorzugten Ausführungsform
- 15 besitzt das Lösungsmittel des Schrittes (a) einen KGS-Anteil von 5 bis 30 Gew.-%, besonders bevorzugt sind 8 bis 25 Gew.-%, und einen Ascorbinsäureanteil von 3 bis 20 Gew.-%, besonders bevorzugt sind 5 bis 10 Gew.-%.

Vorzugsweise wird für die Isolierung der Ascorbinsäure das mit Ascorbinsäure beladene Lösungsmittel eingeeignet und die Ascorbinsäure aus dem Lösungsmittel kristallisiert.

- 20 In einer bevorzugten Ausführungsform verbleiben in dem erfindungsgemäß Verfahren die kondensierten Brüden der verschiedenen Eindampfungsschritte weitgehend im Prozess und werden dort als Lösungsmittel eingesetzt, wie es für die verschiedenen Verfahrensschritte oben beschrieben wurde. Besonders bevorzugt wird die Abdampfung der jeweiligen Lösungsmittel über den jeweiligen Betriebsdruck so betrieben, dass eine Energieübertragung vom Brüdenkondensator einer ersten Eindampfung auf den Verdampfer einer zweiten Eindampfung erfolgen kann.
- 30 Erfindungsgemäß können die einzelnen Schritte des hierin beschriebenen Verfahrens kontinuierlich oder diskontinuierlich ausgeführt werden. Bevorzugte Ausführungsform ist die kontinuierliche Ausführung der Schritte.

In einer Ausführungsform enthält das erfindungsgemäß Verfahren zur Gewinnung von Ascorbinsäure oder zur Herstellung von Ascorbinsäure alle hierin beschriebenen Schritte (a) bis (g) und/oder (i) bis (iii) und/oder (aa) bis (cc). Vorteilhafterweise wird dadurch Ascorbinsäure und/oder KGS ohne Salzanfall gewonnen.

Die vorliegende Erfindung wird durch das folgende Beispiel verdeutlicht, ohne dass dieses in irgendeiner Weise als einschränkend gelten soll.

Beispiele:

5

Im Laborversuch wurde eine wässrige Lösung, die 5 Gew-% Ascorbinsäure und 10 Gew-% KGS enthielt, mit einem Gemisch aus Hostarex/i-Decanol 40/60 bei 30°C und einem Verhältnis des Extraktionsmittels 1 zum Lösungsmittel, in dem die KGS und Ascorbinsäure in der genannten Konzentration vorlag, von 1 kg/kg extrahiert.

10

Für die Ascorbinsäure wurde ein Verteilungskoeffizient (Quotient der Konzentration von aufnehmender/abgebender Phase) von 1,1 kg/kg und für KGS von 6,6 kg/kg gemessen. Demnach beträgt der Verhältnis der Verteilungskoeffizienten, d. h. die Selektivität gleich 6.

15

Hinsichtlich der Rückextraktion der KGS aus dem Extraktionsmittel 1 wurde gefunden, dass sich der Verteilungskoeffizient der KGS bei 80 °C bei sonst vergleichbaren Bedingungen auf 0,18 vermindert.

Dies bedeutet, dass für die Rückextraktion der KGS mit dem Extraktionsmittel 2 (Wasser) aus dem Extraktionsmittel 1 ein vergleichsweise hoher Verteilungskoeffizient von 5,5 (Kehrwert von

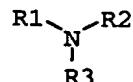
20

0,18) veranschlagt werden kann. Durch die gezielte Temperaturlösung gelingt damit eine wirtschaftlich Extraktion / Rückextraktion der KGS.

Patentansprüche

1. Verfahren zum Extrahieren von 2-Keto-L-gulonsäure (KGS) aus einem polaren Lösungsmittel, dadurch gekennzeichnet, dass das Verfahren folgenden Schritt umfasst:

5 (a) Extrahieren der 2-Keto-L-gulonsäure aus dem polaren, vorzugsweise wässrigen Lösungsmittel mit einem Extraktionsmittel 1 enthaltend ein tertiäres Amin der Formel



10 wobei R1, R2, und/oder R3 jeweils ein gesättigter unverzweigter oder verzweigter Alkylrest ist mit unabhängig von einander oder gleichzeitig 6 bis 14 Kohlenstoffatomen;

15 und einem polaren organischen Verdünnungsmittel;
und wobei das Extraktionsmittel 1 mit dem Lösungsmittel eine Mischungslücke aufweist,

2. Verfahren nach Anspruch 1, wobei das Lösungsmittel Ascorbinsäure und 2-Keto-L-gulonsäure enthält.

20 3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, wobei der Alkylrest R1, R2 und/oder R3 jeweils 8 bis 12 Kohlenstoffatome enthält.

4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei das tertiäre Amin Tri-n-octylamin
25 und/oder Tri-n-decyldiamin ist.

5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei das Verdünnungsmittel ein gesättigter verzweigter oder unverzweigter Alkylalkohol mit 4 bis 14 Kohlenstoffatomen oder ein Amid oder ein Aromat ist.

30 6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, wobei das Verdünnungsmittel i- oder n-Decanol ist.

7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, wobei das Verhältnis vom tertiären Amin
35 der Formel I zu dem Verdünnungsmittel 20:80 bis 80:20, vorzugsweise 40:60 ist.

8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 7, umfassend den folgenden weiteren Schritt:
 - (b) Rückextrahieren der KGS aus dem beladenen Extraktionsmittel 1 mit einem polaren Extraktionsmittel 2, wobei ein mit KGS beladenes Extraktionsmittel 2 erhalten wird.
9. Verfahren nach Anspruch 8, wobei das Extraktionsmittel 2 und das Lösungsmittel im wesentlichen aus den gleichen Lösungsmittelkomponenten bestehen.
- 10 10. Verfahren nach Anspruch 9, wobei die Extraktionstemperatur T_1 , 5 °C bis 100 °C niedriger ist als die Rückextraktionstemperatur T_2 .
11. Verfahren nach einem der Ansprüche 8 bis 10, umfassend den folgenden weiteren Schritt:
 - (c) Rückführen des Extraktionsmittels 1, aus dem die KGS gemäß Schritt (b) rückextrahiert wurde, in die Extraktion nach Schritt (a).
12. Verfahren nach einem der Ansprüchen 8 bis 11, umfassend den folgenden weiteren Schritt:
 - (d) Rückführen des mit KGS beladenen Extraktionsmittel 2 aus der Rückextraktion gemäß Schritt (b) in ein Verfahren zur Herstellung von Ascorbinsäure aus KGS.
13. Verfahren nach Anspruch 12, umfassend folgende weiteren Schritte:
 - (e) Aufkonzentrieren des mit der KGS beladenen Extraktionsmittel 2 vor dem Rückführen nach Schritt (d); und
 - (f) optional, Rückführen der Brüden aus der Eindampfung nach (e) als Extraktionsmittel 2 in Schritt (b).
14. Verfahren nach Anspruch 10 umfassend mindestens einen der folgenden weiteren Schritte:
 - (g) Waschen des mit KGS beladenen Extraktionsmittels 1 mit dem Lösungsmittel oder mit der Mutterlauge aus der Kristallisation von Ascorbinsäure aus dem Lösungsmittel und Vereinigung der Ascorbinsäure-haltigen Waschlösung mit dem mit Ascorbinsäure beladenen Lösungsmittel gemäß Schritt (a);
 - (h) Aufkonzentrieren des mit Ascorbinsäure beladenen Lösungsmittels 1; und
 - (i) Rückführen des Lösungsmittelaustrags aus Schritt (h) in die Rückextraktion nach Schritt (b) als Extraktionsmittel 2.

15. Verfahren nach Anspruch 11, umfassend folgende weiteren Schritte:
 - (j) Isolieren der Ascorbinsäure aus dem mit der Ascorbinsäure beladenen Lösungsmittel, wobei eine Mutterlauge zurückbleibt; und
 - 5 (k) optional, Rückführen der Mutterlauge aus Schritt (j) in die Aufkonzentrierung nach Schritt (h);
16. Verfahren zur Herstellung von Ascorbinsäure, das die folgenden Schritte enthält:
 - i. Lactonisieren von 2-Keto-L-gulonsäure;
 - 10 ii. Extrahieren der KGS aus dem Ascorbinsäure/KGS-Gemisch gemäß einem der Ansprüche 2 bis 12; und
 - iii. Isolieren der Ascorbinsäure aus dem mit der Ascorbinsäure beladenen Lösungsmittel.
- 15 17. Verfahren nach Anspruch 16, wobei die Lactonisierung partiell durchgeführt wird.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 03/14192

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07H7/027 C07H1/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07H

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 359 043 A (BASF AG) 21 March 1990 (1990-03-21) Example -----	1,3-5,7
X	EP 0 359 042 A (BASF AG) 21 March 1990 (1990-03-21) Example -----	1,3-5,7

Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed Invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed Invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

11 May 2004

Date of mailing of the international search report

24/05/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

de Nooy, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/14192

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP 0359043	A 21-03-1990	DE 3831071 A1		15-03-1990
		EP 0359043 A1		21-03-1990
		JP 2121948 A		09-05-1990
EP 0359042	A 21-03-1990	DE 3831070 A1		22-03-1990
		DE 58908961 D1		16-03-1995
		EP 0359042 A2		21-03-1990
		JP 2121947 A		09-05-1990

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/14192

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 C07H7/027 C07H1/06

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 C07H

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP 0 359 043 A (BASF AG) 21. März 1990 (1990-03-21) Beispiele ---	1, 3-5, 7
X	EP 0 359 042 A (BASF AG) 21. März 1990 (1990-03-21) Beispiele -----	1, 3-5, 7

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

- * Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
- *T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem Internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann nahelegend ist
- *&* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche

Absendedatum des Internationalen Recherchenberichts

11. Mai 2004

24/05/2004

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

de Nooy, A

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/14192

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
EP 0359043	A	21-03-1990	DE	3831071 A1		15-03-1990
			EP	0359043 A1		21-03-1990
			JP	2121948 A		09-05-1990
<hr/>						
EP 0359042	A	21-03-1990	DE	3831070 A1		22-03-1990
			DE	58908961 D1		16-03-1995
			EP	0359042 A2		21-03-1990
			JP	2121947 A		09-05-1990